1935 Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen.
Direktor: Professor Dr. L. R. Müller.

Der hypoglykämische Schock und die von ihm hervorgerufenen Veränderungen am Zentralnervensystem.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Adolf Wolff
Approbierter Arzt
aus Schopfloche.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 5. 1935.

Urach (Württbg.)
Druck der Fr. Bühlerschen Buchdruckerei / Inh. Dr. Otto Weise
1935

1935:974

Referent: Priv.Doz. Dr. Bodechtel.
Dekan: Geh. Rat Prof. Dr. Jamin.

Meinem Onkel, Oberstudienrat Christoph Wolff
in tiefer Dankbarkeit und Verehrung gewidmet.

Literatur-Verzeichnis.

Schleussing, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, 176. B Heft 1.

Bodechtel, Deutsches Archiv f. klin. Medizin, 175. B Heft 2.

Stief und Tokay, Zentralblatt f. d. gesamte Neurologie u Psychiatrie, 139. Bd., 3. u. 4. Heft.

Wohlwill, Klinische Wochenschrift 1928, Nr. 8, S. 344 ff.

Spielmeyer, Zentralblatt f. d. gesamte Neurologie u Psychiatrie, Bd. 44, S. 467 ff.

Thannhauser, Klinische Wochenschrift 1933, S. 1054 ff.

Ehrmann und Jakobi, Klinische Wochenschrift 1925, Se 2151 ff., Deutsche Med. Wochenschrift 1924, S. 130 ff.

Rheinwein, Deutsche Med. Wochenschrift 1931, Heft 1 S. 571 ff.

Irsigler, Archiv f. klin. Chirurgie 1933, Bd. 177.

Scholz, Z. neur. 145, S. 471.

Scherer, Z. neur. 134, S. 60.

Einleitung.

Seitdem wir das Insulin kennen sind uns auch seine Nachteile bekannt, nämlich die durch seine Ueberdosierung hervorgerufenen Schädigungen, sei es bei planmässiger Insulinvergiftung im Tierexperiment, oder sei es in Gestalt des bekannten und wegen seines oft so uncharakteristischen Auftretens gefürchteten hypoglykämischen Schocks bei Diabetikern. Es wurden für sein Zustandekommen von den verschiedenen Autoren mancherlei interessante Theorien aufgestellt, die aber alle noch nicht hinreichend bewiesen werden konnten und deren Wichtigste hier kurz angeführt seien:

Einmal soll das verminderte Traubenzuckerangebot an die Zellen zum hypoglykämischen Schock führen, zum anderen die ihn meist begleitende Aenderung im Säure-Basen-Gleichgewicht; oder es soll durch die Wasseranreicherung zu einem Hirnödem kommen, wodurch die cerebralen Erscheinungen ausgelöst werden.

Weiterhin wird dem plötzlichen Abwandern der Phosphate ins Blut eine toxische Wirkung beigemessen. Wohlwill macht die Alkalose verantwortlich, japanische Autoren den Abfall des onkotischen Drucks im Blutplasma. Alle diese Auffassungen treffen nicht den Kern des Problems. Wohl findet man Anhaltspunkte für ein Hirnödem, auch die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes ist zweifellos im hypoglykämischen Schock vorhanden, aber hier handelt es sich nur um Begleitsymptome, die nicht den eigentlichen pathogenetischen Faktor darstellen. Dasselbe gilt für die Beobachtungen von Ehrmann und Jakobi, die wohl als erste auf die Auswirkung des hypoglykämischen Schocks auf die Zirkulation hinwiesen.

Wenn man die eigentliche Ursache des hypoglykämischen Schocks beleuchtet, so darf man sich nicht nur mit den ihn begleitenden Symptomen beschäftigen, die wohl für den Ausgang ausschlaggebend sein können, sondern man muss die seinem Wesen zugrunde liegenden schweren Störungen vor allem im Leberstoffwechsel unterstreichen, für welche in erster Linie die Tierexperimente Anhaltspunkte gegeben haben. So sieht Beck in der Leberglykogen-Blockade die primäre Ursache, was eine gewisse Unterstützung erfährt durch die Untersuchungen Fischlers, der bei entleberten Tieren Erscheinungen auslösen konnte, die dem hypoglykämischen Schock durchaus ähnlich waren und sich auch durch grosse Traubenzucker-Injektionen vorübergehend beheben liessen. Ueber den Angriffspunkt, ob Leberzelle oder Kupfersche Sternzelle sind wir durch die Untersuchungen Irsiglers unterrichtet worden, der zeigen konnte, dass bei Blockade des Stern-

zellen-Systems die hypoglykämische Reaktion in viel grössere Umfange einsetzt.

Für die folgenden Ausführungen ist die Frage nach der pr mären Ursache des Schocks weniger von Bedeutung, denn sie b schäftigen sich mit den Veränderungen am Gehirn, die mit a Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit durch Kreislaufstörunge hervorgerufen werden. Diese sind aber ebenso als Begleitsym tome aufzufassen wie die obengenannten Störungen im Säur Basen-Gleichgewicht oder der Abfall des onkotischen Druck oder die Abwanderung der Phosphate ins Blut. Dass Kreislau störungen einen Teil des klinischen Bildes des hypoglykämische Schocks darstellen, ist schon länger bekannt. Es sei nur an d immer wieder betonten Störungen am Herzgefässapparat erinner an die Brady- und Tachycardie, Aenderung des Schlagvolumen Kapillar-Erweiterungen und pathognomonische Senkung des Blu drucks, deren Feststellung uns ja auch gelegentlich bei der Dia nose unterstützt. Aber nicht nur diese klinischen Beobachtunge sondern auch pathologisch-anatomische Tatsachen, die man b den allerdings seltenen „Insulin-Todesfällen" beobachten konnt weisen in diese Richtung. So haben Ehrmann und Jako über Blutungen in der Pleura-, Magen- und Darmschleimhaut b richtet, auch in der Pia und der Hirnsubstanz konnten sie solch feststellen. Noch eindeutiger sind in dieser Beziehung die tie experimentellen Studien von Stief und Tokay, die bei sul akuten Insulinvergiftungen an Hunden und Kaninchen herdörm ge Ausfälle in der Hirnrinde ihrer Versuchstiere nachweisen kon ten, die nach der Meinung Bodechtels vollkommen übereinstimmen mit den Rindenschädigungen, wie sie Bodechtel un Müller bei experimentellen Hirnembolien, alo bei ausgesproch nen Zirkulationsstörungen, erzeugen konnten. Allerdings habe Stief und Tokay nicht diese letzte Konsequenz gezogen, son dern auch anderen Momenten, insbesondere toxischen Einwirkun gen des Insulins beim Zustandekommen dieser Hirnschäden ein wesentliche Rolle eingeräumt. Sie wurden nicht zuletzt durc frühere Untersuchungen Wohlwills, auf welche wir spät noch zurückkommen, zu diesem Schluss veranlasst; denn Wohl will ist der Ansicht, dass das schädliche Agens für die Nerven zellen „eine Veränderung des chemisch-physikalischen Milieus bildet. Er macht in erster Linie die beim hypoglykämische Schock gelegentlich nachgewiesene Alkalose verantwortlich, die z einer toxischen Schädigung nicht nur der Hirnrinde, sondern auc des Hirnmarks führt.

Im Gegensatz zu Wohlwill sieht Bodechtel den we sentlichen Faktor beim Zustandekommen der cerebralen Erschei nungen und der möglichen Dauerschäden in einer funktionelle

Gefäßstörung in Form von Spasmen oder Stasen im Kapillarkreislauf der Hirnrinde, für welche nicht nur die geschilderten makroskopischen Befunde von Blutungen (Ehrmann und Jakobi) oder die klinischen Erscheinungen am Zirkulationsapparat (Hypotonie, Tachy- und Bradycardie, Verminderung des Schlagvolumens), sondern auch die tierexperimentellen Ergebnisse Stief und Tokays sprechen. Kurz nach dem Erscheinen der Arbeit Bodechtels wurde ein halbes Jahr später in der gleichen Zeitschrift von Schleussing und Schuhmacher über eine Grosshirnschädigung im Verlauf eines Diabetes mellitus berichtet, deren mikroskopische Bilder gleichfalls auf Zirkulationsstörungen hindeuteten. Die in dieser Arbeit wiedergegebene Krankengeschichte lässt aber unschwer erkennen, dass nicht etwa ein Coma diabeticum sondern ein hypoglykämischer Schock vorlag, was später noch näher begründet werden soll.

Vor kurzer Zeit erschienen nun Mitteilungen von Ostertag, Dünner und Tannhauser, die in Fortsetzung der Untersuchungen von Stief und Tokay dem Problem der experimentellen Insulin-Vergiftung nachgingen. Obgleich diese Autoren schwere Veränderungen am Zirkulationsapparat feststellten, betonen sie doch die degenerativen Veränderungen am Nervenparenchym, zwar sowohl an der Rinde wie im Mark und die Hirnschwellung. Allerdings glauben sie den Beweis für eine primäre Gefässerkrankung erbringen zu können.

Obwohl die Tierexperimente Stief und Tokays, auch diejenigen von Ostertag, Dünner und Tannhauser die Pathogenese der Hirnschäden beim hypoglykämischen Schock geklärt erscheinen lassen, liegen für die menschliche Pathologie, abgesehen von den Mitteilungen Wohlwills, Bodechtels, Schleussings und Schumachers doch noch zu wenig Berichte über das Wesen der beim hypoglykämischen Schock stattfindenden Hirnveränderungen vor. Allerdings hat es den Anschein, als wären sich die Autoren über die Deutung der jeweils erhobenen Befunde noch nicht einig. Sie klammern sich m. E. zu sehr an das jeweilige histologische Zustandsbild und vergessen das zeitliche Moment richtig einzuschätzen. Darf doch nicht vergessen werden, dass die histologischen Befunde von Fall zu Fall wechseln können, je nachdem Zeit verstrichen ist vom Eintreten des hypoglykämischen Schocks bis zum Exitus des Patienten. Jeder greifbare Schaden des Z.N.S. braucht aber Zeit zur Entwicklung und so können die Veränderungen an den verschiedenen Gewebselementen insbesondere auch an den Gefässen und auch die Verhältnisse hinsichtlich der Abräumung innerhalb der Herde einem grossen Wechsel unterliegen. Wenn z. B. Ostertag, Dünner und Thannhauser das Primäre auf die Gefässverände-

rungen im Sinne von Endothelproliferationen legen und da
das histologische Bild der Insulinspätschädigung charakterisie
wollen, so vergessen sie, dass solche Endothelproliferationen
zirkulatorisch geschädigten Gebieten immer erst relativ spät
Erscheinung treten, denn sie brauchen viel längere Zeit zu ih
Entwicklung als die Ganglienzell-Veränderungen oder das
grundegehen der Nervenzellen, welches die sogenannten Erble
ungen, d. s. ischaemische Bezirke, bedingt. Infolgedessen kön
die Gefässveränderungen auch nicht das Primäre sein! Die Berü
sichtigung des zeitlichen Faktors ist aber für die Deutung des
weiligen histologischen Zustandsbildes am ausschlaggebendst
Darüber muss man sich im klaren sein, wenn man Vergleiche
Befunde der einzelnen Autoren anstrebt, um damit das We
der hypoglykämischen Hirnschädigung zu beleuchten. Wenn a
in den Befunden das Aussehen der Rindenschädigungen sow
in den Fällen von Wohlwill, wie in dem von Bodecht
und in dem von Schleussing und Schuhmacher we
selt, so hat dies in erster Linie seinen Grund darin, dass bei d
sen Fällen vom Auftreten des hypoglykämischen Schocks an
zum Exitus gerechnet, Stunden (Wohlwill) bis zu mehre
Tagen (Schleussing und Schuhmacher) verstrich
waren. Bei der Seltenheit der sogenannten Insulintodesfälle
scheint es deshalb wichtig, auch jeden einzelnen Fall gründlich
studieren, damit man sich an Hand der verschiedensten klinisch
Details ein Bild machen kann vom Wesen der beim hypog
kämischen Schock auftretenden Hirnschäden. Aus diesem Gru
erscheint uns auch die Mitteilung des folgenden Falles wichtig.

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Oberarz
Dr. Hallervorden der Heilanstalt Landsberg a. W. kam
medizinische Klinik Erlangen in seinen Besitz.

Es handelte sch dabei um einen 29jährigen jungen Mann, d
zur Aufnahme in die Anstalt kam, nachdem er vorher 2 Ta
lang Krämpfe hatte. Er sei zuckerleidend gewesen und hätte s
immer 2 × 30 Einheiten Insulin gespritzt, bei 100 gr Weissbr
täglich. Ueber die Urinbefunde vor den Krämpfen wird nichts b
richtet. Die Krämpfe seien wieder vorbeigegangen und danach
er geistesgestört, desorientiert und gewalttätig gewesen. Bei d
Aufnahme des Patienten in die Anstalt dachte man zuerst an ei
Epilepsie. Im Urin war 1 % Zucker. Der körperliche Befund w
ohne Besonderheiten. Die Temperatur betrug 36,2 Grad. A
nächsten Tag Entwicklung einer tobsüchtigen Erregung mit N
gung zu Gewalttätigkeiten. Die Insulindosierung mit 2 × 30 Ei
heiten wird beibehalten. Der Blutzucker betrug 220 mgr. %.
der Folgezeit zeigt Patient eine dauernde Unruhe, wird gewa
tätig und muss ständig unter Schlafmitteln gehalten werden. Ei

ausführliche Blutzuckerkurve liegt nicht vor. Einen Monat nach Aufnahme tritt ein komatöser Zustand ein. Im Urin sind 7,6 % Zucker, Aceton positiv, Acet-Essigsäure 2fach positiv, bei starkem Acetongeruch in der Ausatmungsluft. Nach 2 Tagen ist der Zustand wieder soweit gebessert, aber Patient ist ängstlich und unruhig, äussert Wahnideen und ist uneinsichtig. Der Urinzucker schwankt zwischen 3 und 5 %. 4 Wochen nach der Aufnahme, bei täglicher Verabreichung von 2 mal 20 Einh. Insulin starke Schwankungen des Urinzuckergehaltes zwischen 0 und 3 %. 8 Wochen nach der Aufnahme tritt ein starker Anfall mit Aufschreien, Verziehen des Gesichtes, mit Zuckungen in Armen und Beinen und ruckartigen Bewegungen des Kopfes nach der Seite auf. Das Gesicht ist blau verfärbt, Acetongeruch ist nicht nachweisbar. Patient bekommt wieder 50 Einheiten Insulin. Am nächsten Tag wieder starke Benommenheit, starker Acetongeruch, im Urin 2,8 % Zucker. Im 3. Monat nach Aufnahme besteht immer noch starke Benommenheit bei starkem Acetongeruch. Patient bekommt wieder 60 E. Der Urinzucker beträgt 2,4 %. Gegen Abend zunehmende Herzschwäche und schliesslich Exitus.

Epikritisch ist dieser Fall wegen der ungenügenden klinischen Angaben über das Verhalten des Blutzuckers und des Urinzuckers schwer zu deuten. Am nächstliegendsten würde es erscheinen, das Zustandsbild des Patienten als epileptisches Irresein zu deuten, bei welchem sich gelegentliche Zwischenfälle von seiten des Diabetes in Form von Coma diabetikum einstellten. Die Hirnuntersuchung spricht aber u. E. weniger für eine Epilepsie als vielmehr für eine organisch zirkulatorische Störung, die man angesichts des Alters des Patienten nicht als arteriosklerotisch bedingt auffassen kann. Es erscheint uns vielmehr wahrscheinlich, dass die vor der Aufnahme des Patienten 2 Tage bestehenden Krämpfe ausgelöst waren durch einen hypoglykämischen Schock, denn seinerzeit hat er ja Insulin bekommen. Dieser Schock hatte zwar nicht zum Exitus geführt, sondern nur schwere Veränderungen am Nervensystem gesetzt, welche von diesem 3 Monate dauernden Verwirrungszustand gefolgt waren. Wir können uns die nun zu beschreibenden Hirnveränderungen kaum anders deuten.

Sektionsbefund: Gewicht des Gehirns 1160 gr., Basis o. B.. Herz und Lunge zeigen nichts besonderes, ebensowenig die anderen Organe. Das Pankreas ist klein und hat ein Gewicht von 65 gr.

Makroskopisch ist das Gehirn unverändert, auch auf Frontalschnitten lässt sich nichts besonderes nachweisen. Die uns in liebenswürdiger Weise überlassenen Schnitte stammen aus den verschiedensten Teilen des Gehirnes.

Mikroskopischer Befund: als wichtigsten Befund schildern wir

herdförmige Veränderungen in der Grosshirnrinde und zwar vo
allen Dingen im Bereich des Temporal- und des Frontalhirns. Di
herdförmigen Veränderungen im Temporal-Pol liegen nicht nu
im Bereich des Ammonshornwulstes, wo wir ja gerade bei de
Epilepsie häufig zirkulatorisch bedingte Schichtausfälle beobachte
sondern vor allem im Bereich der ersten und der zweiten Tem
poral-Windungen. Im breiten Band des Sommerschen Sekto
zeigt sich ein charakteristischer Ausfall. Die Veränderungen sin
sonst am stärksten ausgeprägt in dem Windungsteil zwischen
und 2. Temporalwindung, deren Rinde bis auf wenige Zelle
vollkommen zerstört ist. Wir finden dort eine ausgedehnte gliös
Reaktion vorwiegend zusammengesetzt aus gemästeten Gliaze
len und Gitterzellen. Ausserdem zeigt sich auch eine gewiss
Kapillarsprossung, wie wir sie eben von der Kolliquationsnekros
her zu sehen gewohnt sind. Auffallend stark von gemästeten Glia
elementen durchsetzt ist die Molekularzone dieses Abschnittes, s
dass man den Eindruck gewinnen konnte, der Prozess hätte sic
besonders stark von den Meningen her entwickelt. Allerding
reicht die Schädigung gerade in der Umgebung der 2. Tempora
windung bis ins Mark hinein und hat dort auch gleichfalls zu e
ner intensiven Gliose Anlass gegeben. Es handelt sich zweifell
um einen vasal bedingten Herd im Endstadium der Erweichun
mit schon einsetzender Narbenbildung. Auf Fettpräparaten sieh
man massenhaft Fettkörnchenzellen, doch sind auch die gemäst
ten Gliaelemente mit scharlachrotpositiven Körnchen beladen. I
subkortikalen Mark liegen Fettröpfchen z. T. auch frei herdfö
mig zusammen. Die Silberfärbungen an diesen Stellen (B i e l
s c h o w s k y) zeigen neben einer entsprechenden stärkeren Ar
färbbarkeit frischgewucherter Kapillaren sogenannte „Cordon
unitifs" als Anzeichen für junge, frisch gebildete Bindegeweb
fasern.

Herde von ähnlicher Beschaffenheit zeigen sich auch in de
1. und 2. Temporalwindung der anderen Seite und zwar sieht ma
dort über längere Strecken hin die erste, zweite und dritte A
und B-Schicht schwerst verändert; stellenweise fehlt auch di
ganze 3. Schicht und schliesslich ist an manchen Stellen das ganz
Rindenband von einem bis ins Mark reichenden Herd durchsetz
Im Mark derselben Windungen sieht man massenhaft Leukozyte
Thromben innerhalb der Venen, die stellenweise stark erweite
sind. Auch hier hat man den Eindruck, dass es sich um vorwiegen
zirkulatorisch bedingte Schädigungen handelt, bei welchen beso
ders die meningennahen Schichten gelitten haben. Innerhalb d
Meningen selbst ist ausser vereinzelten Makrophagen nichts nac
weisbar. Wie oben schon erwähnt, ist auch auf der einen Sei
die Ammonshornformation mitbetroffen. Im breiten Band d

sogenannten Sommerschen Sektors findet sich ebenfalls ein subakuter Erweichungsherd mit allen Kriterien des Abbaus.

Einen ganz ähnlichen Herd weist auch eine Stirnwindung auf. Auch dort sind besonders die oberen Schichten betroffen. Der Prozess selbst dehnt sich über eine Windungskuppe und deren Tal aus.

Das Klaustrum der einen Seite zeigt an seiner Basis gleichfalls einen kleinen, ungefähr stecknadelkopfgrossen Herd, der besonders deutlich im Fettbild zu erkennen ist. Neben typischen Fettkörnchenzellen sieht man gemästete Gliaelemente mit Fett beladen und Stäbchenzellen. Die letzteren zeigen polständig im Kern jeweils feinste Fett-Tröpfchen.

Auch die Inselrinde hat stellenweise stark gelitten. So lassen sich in einem Windungsteil wieder schwere Zellausfälle in den oberen 3 Schichten mit entsprechender Gliaersatzwucherung feststellen. Einzelne Ganglienzellenreste sind noch erhalten in Form dreieckiger pyknotischer Kernreste. Auch hier ist eine deutliche Gefässvermehrung nachweisbar.

Andere Hirnpartien, sowohl Rinde und Stamm, zeigen wenig charakteristisches. Die Rinde ist zwar im allgemeinen diffus gelichtet, besonders in der 3. Schicht, doch lässt sich mit diesem uncharakteristischen Befund nicht viel anfangen. Der Hirnstamm selbst, insonderheit Mittelhirn, Medulla Oblongata und auch die Zwischenhirnabschnitte zeigen nichts sicher Krankhaftes.

Epikrise des histologisch-pathologischen Befundes:

Die geschilderten herdförmigen Veränderungen, besonders der Rinde, stellen zweifellos Erweichungsherde dar, die im Begriffe sind zu vernarben. Wenn wir uns nun nach der Pathogenese dieser Schäden fragen, so fällt uns angesichts der etwas mangelhaften Krankengeschichte die Deutung nicht leicht. Jedenfalls kommen wir nur per exclusionem der eigentlichen Ursache am nächsten. Ein diabetisches Coma pflegt derartige Gehirnveränderungen nicht hervorzurufen. Dies ist hinlänglich bekannt. Die Hirnbefunde bei einem an diabetischem Coma Verstorbenen, sind im Gegensatz zu denjenigen beim uraemischen Coma, insbesondere bei der akuten und chronischen Pseudouraemie, absolut uncharakteristisch. Gefässbedingte Herde wurden jedenfalls bisher beim Coma diabeticum nicht beschrieben. Solche können höchstens dann beobachtet werden, wenn es sich um eine Kombination eines Diabetes mit einer Arteriolosclerose der Hirngefässe handelt, die im vorgerückten Alter ja nicht selten vorkommt. Analog zur sogenannten Retinitis diabetica, die nach der massgeblichen Meinung der Ophthalmologen mit dem Diabetes als solchem direkt nichts

zu tun hat, sondern auf das Konto mit vorkommender Gefäss-erkrankungen zu setzen ist, können bei einem Diabetes verbunden mit Arteriolosclerose der Hirngefässe auch herdförmige, gefässbedingte Veränderungen im Gehirn erwartet werden. Kommen solche vor, so sind sie wegen der schon angegebenen Gründe aber nicht auf den Diabetes direkt, insonderheit nicht auf das diabetische Coma zu beziehen. Derartige Gefässerkrankungen im Sinne einer Arteriolosclerose der Hirngefässe liegen aber in unserem Falle nicht vor, fallen also auch nicht weiter ins Gewicht. Ebensowenig haben wir Anhaltspunkte für eine pseudouraemisch-eklamptische Hirnschädigung, sowohl nicht im Sinne einer akuten noch einer chronischen Pseudooraemie, für welche ja Bodechtel charakteristische Hirnbefunde beschrieben hat, die unseren eben beschriebenen vasalen Schädigungen sehr ähnlich sehen können, wie auch nicht im Sinne einer akuten Uraemie, die ja nach Bodechtel zu gliösen Herden nur im Grosshirnmark führt. Auch für eine Endocarditis, die häufig zu herdförmigen Rindenveränderungen Anlass gibt, fehlen Hinweise sowohl aus der Krankengeschichte wie insbesondere aus dem Sektionsprotokoll.

Etwas schwieriger ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der geschilderten Gehirnveränderungen gegen jene bei der Epilepsie, die wir nach den Arbeiten Spielmeyers und seiner Schule bei Epileptikern in einem relativ hohen Prozentsatz der Fälle beobachten können. Hierbei handelt es sich aber in erster Linie um Ausfälle im Bereich des Sommerschen Sektors des Ammonshornwulstes und um Veränderungen im Kleinhirn nach der Art von Kleinhirn-Strauchwerken oder Läppchensklerosen. Scholz hat allerdings auch in anderen Rindenbezirken (Z. neur. 145, S. 471) vasalbedingte herdförmige Veränderungen gesehen. Doch handelte es sich dann jeweils immer um jahrelangdauernde Epilepsien mit wiederholtem Status, was bei unserem Patienten auch nicht in Frage kommt. In unserem Falle liegen die herdförmigen Veränderungen nur in der Grosshirnrinde; das Kleinhirn zeigte nichts charakteristisches.

Allerdings könnte man auch daran denken, ob nicht die Rinde traumatisch geschädigt sein könnte durch einen Sturz auf den Kopf während eines der beobachteten Anfälle. Auf derartige traumatische Rindenschädigungen hat vor allen Dingen Spatz hingewiesen. Sie werden am häufigsten beobachtet im Bereich des Orbitalgehirns und des Temporal-Pols, sind meistens symmetrisch ausgebildet und entstehen durch den Aufprall des Gehirns auf den darunter liegenden Knochen infolge des an solchen Stellen mangelnden Liquorkissens. Sie führen zum Bild der sogenannten Placquesjaunes oder zum sogenannten Etat vermoulue und sind

meistens schon makroskopisch zu erkennen. Auch etwas Derartiges liegt nicht vor.

Aus unserem histologisch-pathologischen Befund glauben wir schliessen zu dürfen, dass die geschilderten Rindenveränderungen als Folge eines schweren hypoglykämichen Schocks aufzufassen sind; denn mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit handelte es sich bei unserem Patienten bei den zur Klinikaufnahme führenden, 2 Tage lang dauernden Krämpfen um einen solchen. Jedenfalls liegen zirkulatorische Störungen vor, für welche wir ausser der Annahme eines hypoglykämischen Schocks nach der eben gegebenen Epikrise keine andere Ursache finden konnten.

Dem histologischen Bild nach handelt es sich zweifellos um eine schon länger zurückliegende Schädigung, denn wir sehen ja schon das Bild der voll ausgeprägten Erweichung mit Uebergang in das Narbenstadium. Auch diese Moment kann für unsere Erklärung zur Unterstützung mit herangezogen werden. Jedenfalls wäre es denkbar, dass die 3 Monate ante exitum aufgetretenen Krämpfe von an verschiedenen Stellen des Gehirns aufgetretenen Zirkulationsstörungen begleitet waren, als deren Folgezustand die geschilderten herdförmigen Rindenschäden blieben. Was die nach den eigentlichen schweren Krämpfen auftretende Psychose des Patienten anlangt, so denken wir sie uns ausgelöst durch den beim hypoglykämischen Schock hervorgerufenen schweren Parenchymschaden und weiterhin unterhalten durch die pathologische Stoffwechsellage mit ihren komatösen und präkomatösen Zuständen, für die wir aus der Krankengeschichte genügend Hinweise haben. In unserem Falle war es also zu einer schweren Rindenschädigung des Gehirns im Anschluss an einen hypoglykämischen Zustand gekommen, zu einer Schädigung, die wohl deshalb nicht reparabel war, weil der Zustand als solcher nicht erkannt worden war, die Krämpfe über 2 Tage gedauert hatten, der Exitus aber wohl deshalb nicht eintrat, weil das Blutzuckerniveau sich von selbst wieder hob. Der hypoglykämische Schock als solcher war spontan wieder zurückgegangen, aber die von ihm einmal gesetzten schweren Schädigungen des Gehirns waren geblieben und führten nun zu einem schweren psychotischen Zustandsbild, das in seiner Art jenen Psychosen gleicht, wie wir sie bei anderen cerebralen Zirkulationsstörungen beobachten. Es ist nicht unsere Aufgabe, auf diese Fragestellung näher einzugehen. Man könnte auch an eine nach dem Schock aufgetretene Diabetes-Psychose denken, die ja gelegentlich gerade bei Patienten, die zu Hypoglykämie neigen, auftritt. So hat Scherer einen solchen Fall beschrieben (Z. Neur. 134, S. 60).

Dem histologischen Bild nach ähnelt dieser Fall am meisten demjenigen von Schleussing und Schuhmacher. Auch dort stehen im Vordergrunde die mehr oder weniger vollständigen Erweichungen, mit Fettkörnchenzellen gemästete Gliazellen und Veränderungen im Gefässbindegewebsapparat. Auffallenderweise haben Schleussing und Schuhmacher gerade auch im Gyrus hippocampi die schwersten Veränderungen getroffen. Unsere Auffassung des von Schleussing mitgeteilten Falles als Folge eines hypoglykämischen Schocks und nicht als Folge des vorliegenden schweren Diabetes mellitus bedarf noch einer Rechtfertigung. Auch hier können wir allein aus dem histologischen Befund am Gehirn eine mögliche pathogenetische Rolle des Diabetes ausschliessen, denn wie oben schon auseinandergesetzt, pflegt das von Gefässveränderungen freie Diabetikergehirn auch im schwersten Coma keine herdförmigen vasalen Schädigungen aufzuweisen. So konnte Bodechtel an dem grossen Material der Forschungsanstalt für Psychiatrie in München bei Fällen, die noch vor der Insulinära an einem typischen Coma diabeticum ad exitum gekommen waren, niemals derartige Veränderungen, die sich ohne weiteres als vasal bedingt hätten erkennen lassen, feststellen.

Bei Schleussing und Schuhmacher handelte es sich um ein 11 Jahre altes Kind, das zuerst im Coma eingeliefert war und dann wieder hypoglykämisch wurde. Dabei wurden auch Krämpfe beobachtet. Der erste hypoglykämische Anfall war länger als 2 Monate vor dem Exitus schon aufgetreten. Dieser erste sehr schwere Anfall dauerte mindestens 12 Stunden, da in der ihm vorhergehenden Nacht schon Krämpfe und tiefe Benommenheit festgestellt wurden. Bei der Einlieferung hatte der Blutzucker sogar wieder eine Höhe von 676 mgr. %. Am darauffolgenden Morgen betrug der Blutzuckerwert nurmehr 73 mgr. %, während der 2 Tage zuvor letztmalig bestimmte noch einen Stand von 566 mgr. % aufwies. Das Kind war also unmittelbar aus einem tiefen diabet. Coma heraus in einen schweren hypoglykämischen Zustand verfallen. Noch am gleichen Tage um 18 Uhr abends stezte der nächste hypoglykämische Zustand ein. In der Zeit von Mittag 12½ h bis 18 h abends, wo die nächste Blutzuckerbestimmung vorgenommen wurde, war der Blutzucker von 205 mgr. % auf 76 mgr. % gestürzt. Das klinische Zustandsbild dieses neuerlichen hypoglykämischen Schocks hielt nun vom 21. 3. bis 26. 3. 33 ohne wesentliche Veränderungen an; während dieser Tage herrschte stets tiefe Bewusstlosigkeit, häufig begleitet von tonisch-klonischen Krämpfen. Auch zeigte die Blutzuckerkurve in diesem Zeitraum noch einige Schwankungen, nämlich in Gestalt eines Anstiegs des Blutzuckerwertes auf zuerst 86 mgr. %

und später 108 mgr. %, dem ein nochmaliger Abfall auf 65 mgr. % folgte. Am 26. 3. betrug der Blutzuckerwert 100 mgr. % und an diesem Tag trat auch erstmals eine objektive Besserung ein. Von diesem 2. schweren langdauernden hypoglykämischen Zustand an zeigte die Patientin das von Schleussing und Schuhmacher beschriebene Verhalten, das dem eines „grosshirnlosen Individiums" glich und welches sich nurmehr in automatischen und impulsiven Bewegungen äusserte. Dieser Zustand hielt noch fast 2 Monate an, bis endlich insgesamt 72 Tage nach Einlieferung in das Krankenhaus der Exitus eintrat. Die Blutzuckerkurve zeigte während der letzten 2 Monate nurmehr unwesentliche Schwankungen.

Ein ähnliches Zustandsbild, das nur viel früher zum Tode führte, war auch im Falle Bodechtels vorhanden. Auch hier muss man sich vorstellen, dass der erste am schwersten sich auswirkende hypoglykämische Schock zu lange gedauert hatte und trotz energischer Traubenzuckerbehandlung war die einmal gesetzte Schädigung am Nervensystem nicht mehr zu beheben. Die von Bodechtel geschilderten Befunde unterscheiden sich von denjenigen von Schleussing und Schuhmacher nur dadurch, dass bei ihnen noch keine vollständige Erweichung in den geschilderten Bezirken nachweisbar war, sondern das Vorstadium der Erweichung die sogenannte Erbleichung (nach Spielmeyer) d. h. das erste Stadium der ischaemischen Nekrose. Hätte der Fall von Bodechtel längere Zeit gelebt, dann wären ebenso wie in dem Fall von Schleussing und Schuhmacher Fettkörnchenzellen (Gitterzellen) und entsprechende Veränderungen am Gefässbindegewebsapparat im Sinne von Gefäss-Sprossungen nachzuweisen gewesen.

Aus einem ähnlichen Grunde muss uns die Erklärung von Thannhauser, Ostertag und Dünner über die Pathogenese beim Insulin-Schock bezüglich einer primären Gefäss-Schädigung nicht stichhaltig erscheinen. Bei jeder Art von zirkulatorischer Schädigung des Gehirns, sei es, dass eine solche hervorgerufen ist durch eine Fett- oder Luftembolie oder durch einen Angiospasmus, für dessen tatsächliches Vorkommen die jüngst erschienenen Mitteilungen von Bodechtel und Wichmann über Schädigungen des Grosshirns nach Arteriographie den direkten Beweis erbracht haben, finden wir in dem zirkulatorisch geschädigten Gebiet nicht nur den Untergang der Ganglienzellen und entsprechende Schädigung der Gliaelemente, sondern auch Folgeerscheinungen am Gefässapparat selbst. Diese sind aber nicht als Ursache der Unterbrechung der Zirkulation anzusprechen, sondern treten immer dann auf, wenn entsprechend lange Zeit — vom Eintreten des Schadens an bis zum Exitus gerech-

net — verstrichen ist. Es handelt sich dabei um Veränderungen a
den Gefässen, die uns vor allem als eine Endarteriitis der kleine
Hirngefässe erscheinen. Nun haben die letzten Jahre aber einde
tig gezeigt, dass sowohl die Endarteriitis der kleinen Hirngefäss
wie sie Alzheimer als besondere Befunde bei einigen Fälle
von Hirnlues beschrieben hat, wie auch die Endarteriitis der kle
nen Hirngefässe, über welche Bonfiglio (zitiert nach Spiel
meyer, Histopathologie des Nervensystems, Springer 1922) b
seinen Bleihunden berichtete, lediglich als ein bestimmtes Stadiu
der Reaktion des Gefässapparates auf einen zirkulatorischen Sch
den (Ischaemie) anzusprechen sind. Hat man doch derartige G
fässproliferationen bei allen möglichen anderen organischen un
funktionellen Zirkulationsstörungen des Gehirns beobachten kö
nen. Man vergleiche die Befunde, die Winkelmann (Z. neu
102), G. Müller (Z. neur. 124) und auch Bodechtel (Z
neur. 140) beschrieben haben. Die von Ostertag, Thann
hauser und Dünner geschilderten Veränderungen an de
Hirngefässen der mit Insulin vergifteten Tiere sind also nic
etwa als eine besondere Reaktion des Gefässapparates auf das In
sulin aufzufassen, sondern sind eine Begleiterscheinung des G
fässbindegewebsapparates innerhalb der zirkulatorisch geschädigte
Hirnpartien. Dass diese Autoren sie besonders oft sahen, häng
damit zusammen, dass bei ihren Versuchstieren in erster Linie d
Vergiftungen d. h. die hypoglykämischen Zustände wiederho
und über längere Zeit hin durchgeführt wurden, sodass dem G
fässbindegewebsapparat der geschädigten Hirnpartien genügen
Zeit blieb, in der von den Autoren geschilderten Art einer En
thelproliferation zu reagieren. Es geht unseres Erachtens nicht a
eine solche Teilerscheinung eines histopathologischen Geschehe
als den besonderen Ausdruck einer gewissermaasen spezifische
Wirkung auf einen bestimmten Gewebsfaktor, in diesem Fall
den Gefässapparat, zu betrachten.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den von Wohlwil
beschriebenen Fällen. Dieser Autor hat als erster über Hirnve
änderungen beim hypoglykämischen Zustand berichtet. Nach se
ner Meinung handelt es sich dabei um toxische Schäden und zw
wegen des Vorherrschens der sogenannten „schweren Zellveränd
rungen". Diese Tatsache dürfte jedoch keinen Gegenbeweis geg
die Annahme eines gefässbedingten Prozesses liefern, zumal
Bodechtel und Müller auf Grund ihrer Tierversuche de
Beweis erbrachten, dass bei experimenteller Embolie neben d
„homogenisierenden-ischaemischen" Zellerkrankung auch typisch
„schwere" Zellveränderungen vorkommen. Was die sonstige
Veränderungen, von denen Wohlwill berichtet, betrifft, näm

ich die Gliaamoeboidose und die Achsenzylinder-Auftreibungen, o stellen dieselben einen für die pathogenetischen Betrachtungen uncharakteristischen Befund dar, da sie ja auch bei echt entzündlichen Vorgängen auftreten oder auch bei solchen rein vasaler Natur, wie zum Beispiel bei einer Erweichung.

Am nächstliegendsten erscheint uns auch noch angesichts des vorhin mitgeteilten Falles doch die Ansicht Bodechtels über das Zustandekommen der beim hypoglykämischen Schock auftretenden Hirnveränderungen. Dieser Autor nimmt, gestützt auf die klinischen Erscheinungen beim hypoglykämischen Schock (Tachy- und Bradycardie, Absinken des Blutdruckes usw.) und auf die pathologisch-anatomischen Befunde von Jakoby und Ehrmann an, dass der hypoglykämische Zustand von schweren zirkulatorischen Störungen funktioneller Art begleitet ist, die sich an dem an und für sich gegen Zirkulationsstörungen besonders empfindlichen Gehirn sehr schwer schädigend auswirken können. Gelingt es nicht rechtzeitig, die Hypoglykämie und die sie begleitenden funktionellen Kreislaufstörungen durch Traubenzuckerinjektionen zu beheben, dann wird der nun gesetzte Schaden am Zentralnervensystem irreparabel und führt zu schweren, auch langdauernden organischen Zustandsbildern. (Man vergleiche die Fälle Schuhmachers und Schleussings mit dem eben geschilderten, die schliesslich zum Exitus führten.) Sowohl der Fall Schleussing-Schuhmacher wie auch die tierexperimentellen Untersuchungen von Ostertag, Dünner und Thannhauser stellen jedenfalls einen neuerlichen Beweis dar für die von Bodechtel gegebene Erklärung. Das sowohl von Wohlwill, wie auch von diesen Autoren besonders gewürdigte Hirnoedem mit den dabei histologisch zu findenden Veränderungen in der Markglia (Amoeboidose und Clasmadodentrose) stellen nach Bodechtel ebenfalls keinen besonders charakteristischen Befund dar. Finden wir doch auch bei anderen Zirkulationsschädigungen häufig ein Hirnoedem. Man erinnere sich nur an die akute Pseudoouraemie (eklamptische Uraemie), bei welcher neben typischen histologisch nachweisbaren ischaemischen Herden in der Hirnrinde (Spielmeyer, Bodechtel, Hechst) das schon makroskopisch zu sehende Hirnoedem fast immer zu beobachten ist. Allerdings stehen sich hier bekanntlich zwei Meinungen gegenüber. Während nämlich Volhard im Anschluss an Traube das Hirnoedem für das Primäre, die ischaemischen Rindenveränderungen für das Sekundäre hält, nehmen Lichtwitz und Fahr das Umgekehrte an und erklären das Hirnoedem als zirkulatorisch entstanden. Wir glauben deshalb nicht fehlzugehen, wenn wir für das Hirnoedem des hypo-

glykämischen Schocks das gleiche annehmen und es uns gleichfa
entstanden denken durch die schwere Zirkulationsstörung inne
halb des Gefässgebietes des Gehirns.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Oberarzt Privatdozente
Dr. Bodechtel für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie f
seine wertvollen Hinweise und Unterstützungen bei der Bearbe
tung dieses schwierigen Fragenkomplexes meinen herzlichst
Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Am 5. Juni 1909 wurde ich als dritter Sohn des Pfarrers Karl Wolff und seiner Ehefrau Agnes geb. Schaudig zu Schopflohe am Ries geboren. Nachdem ich viereinhalb Jahre dortselbst die Volksschule besucht hatte, kam ich im Frühjahr 1919 auf das Progymnasium Oettingen im Ries. Dieses absolvierte ich im Jahre 1925. Die letzten 3 Jahre der Mittelschule verbrachte ich am Gymnasium Ansbach, wo ich auch im März 1928 die Reifeprüfung ablegte.

Trotz des frühen Todes meiner beiden Eltern wurde es mir ermöglicht, das Hochschulstudium zu ergreifen. Im Sommersemester 1928 bezog ich als Student der Medizin die Universität Erlangen. Nach vollständig abgelegter ärztlicher Vorprüfung während des Wintersemesters 1930/31 besuchte ich für ein Semester die Universität Graz und für weitere zwei Semester die Universität München. Den Rest meiner Studienzeit verbrachte ich wiederum in Erlangen, wo ich mich im Wintersemester 1933/34 der ärztlichen Staatsprüfung unterzog. Darnach war ich als Medizinalpraktikant im ganzen 6 Monate an der Lungenbeobachtungsstelle der Landesversicherungsanstalt für Mittel- und Oberfranken und die übrigen sechs Monate an der medizinischen Klinik in Erlangen tätig, woselbst ich mich vorwiegend auf der von Oberarzt und Privatdozent Dr. Bodechtel geleiteten Nervenabteilung betätigte. Am 11. Februar 1935 erhielt ich vom Staatsministerium für Unterricht und Kultus die Approbation als Arzt.